

pH 敏感型热熔压敏胶的制备及释药性能研究

童潇¹, 李冬梅², 包春艳¹, 王海霞¹, 汪晴^{1*} (1. 大连理工大学制药科学与技术学院, 辽宁 大连 116024; 2. 大连美罗中药厂有限公司 辽宁 大连 116036)

摘要: **目的** 通过物理共混改性苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS)型热熔压敏胶, 阐明改性热熔压敏胶的黏附性能、释药性能、经皮渗透性能与材料组成的关系, 分析 pH 对于改性热熔压敏胶释药和经皮渗透性能的影响。 **方法** 将苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯与丙烯酸树脂尤特奇 EPO 共混制备两亲性热塑性弹性体苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯/丙烯酸树脂尤特奇 EPO 共混物(SEB), 使用扫描电子显微镜和原子力显微镜观测 EPO 共混物的微观形态; 在 EPO 共混物中加入聚乙二醇(PEG)、矿物油、C₅树脂和抗氧化剂制备改性热熔压敏胶, 通过测定 180°剥离强度和持黏力分析黏附性能; 使用熊果苷等 6 种有效成分考察亲水/亲脂性药物的释放性能以及 pH 对释药性能变化的影响; 考察压敏胶中芍药苷、盐酸青藤碱在皮肤表面弱酸性条件下的经皮渗透性能; 使用¹H 核磁共振波谱仪(¹H-NMR)分析 pH 对压敏胶与药物分子间的相互影响。 **结果** 当苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯-丙烯酸树脂尤特奇 EPO = 1:2(w/w) 时, 制备的苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯/丙烯酸树脂尤特奇 EPO 共混物形成“双连续”结构, 在此基础上制备的改性热熔压敏胶具有较好的黏附性能, 实现了亲水/亲脂性药物的共同释放, 同时明显改善了亲水性药物的经皮渗透性能; 改性热熔压敏胶显示出 pH 敏感性, 在弱酸性条件下丙烯酸树脂尤特奇 EPO 质子化, 导致药物快速释放和经皮渗透性提高。 **结论** 通过共混改性制备的 pH 敏感性热熔压敏胶适合于在经皮给药系统(TDDS)中应用。

关键词: 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯; 丙烯酸树脂尤特奇 EPO; 弱酸性条件; 药物释放; 经皮

doi: 10. 11669/cpj. 2014. 05. 007 中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2014)05-0377-07

Preparation and Drug Release Performance of pH Sensitive Hot-Melt Pressure Sensitive Adhesives

TONG Xiao¹, LI Dong-mei², BAO Chun-yan¹, WANG Hai-xia¹, WANG Qing^{1*} (1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2. Dalian Metro Chinese Traditional Medicine Factory Co., Ltd, Dalian 116036, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To Prepare amphiphilic hot-melt pressure sensitive adhesives(HMPSAs) and investigate the relationship among components, adhesion performance, drug release behavior of pH and transdermal permeation ability. **METHODS** Based on the blend of styrene-isoprene-styrene(SIS) thermoplastic elastomer and acrylic resin Eudragit[®] EPO, following the addition of an appropriate amount of polyethylene glycol(PEG), mineral oil and C₅ resin, the amphiphilic HMPSAs were prepared. The compatibility and micromorphology of SIS/EPO blends(SEBs) were analyzed with differential scanning calorimetry(DSC), atomic force microscopy(AFM) and scanning electron microscopy(SEM). The adhesive performance of HMPSAs was measured as 180° peeling strength and holding power. ¹H-nuclear magnetic resonance spectrometer(¹H-NMR) was used to investigate the interaction between drugs and HMPSAs. The drug release behavior of arbutin and other five drugs were investigated, and the *in vitro* transdermal permeation was examined on mice's skin to compare the transdermal permeation ability of sinomenine hydrochloride and paeoniflorin in different HMPSAs. **RESULTS** When the mass ratio of SIS to EPO was 1:2, bicontinuous structure was formed. The HMPSAs could maintain good adhesion performance, achieve continual release of both hydrophilic and lipophilic drugs and exhibit good transdermal permeation ability for hydrophilic drugs as well. Due to the protonation of EPO, the amphiphilic HMPSAs exhibited higher release rate and transdermal permeation ability in weakly acidic condition. **CONCLUSION** The modified HMPSAs show good adhesive performance and pH sensitivity, so they are suitable for transdermal drug delivery system(TDDS).

KEY WORDS: SIS; EPO; weakly acidic condition; drug release; transdermal

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指经皮肤敷贴方式给药, 药物穿过角质层, 通过皮肤扩散, 达到深层皮肤或由毛细血管吸收入入全身血液循环, 并达到有效血药浓度, 从而实现局

基金项目: 国家重大新药创制专项资金资助(2011ZX09501-001-02)

作者简介: 童潇, 男, 硕士研究生, 研究方向: 经皮给药制剂研究; * 通讯作者: 汪晴, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 缓控释制剂及靶向制剂研究; Tel/Fax: (0411) 84986176; E-mail: qwang@dlut.edu.cn

部或全身疾病的预防和治疗。相较于常见的口服和注射给药, TDDS 具有避免胃肠刺激和肝脏首过效应、维持恒定血药浓度、使用以及停药方便等优点。压敏胶贴片是最常见的 TDDS 剂型, 它主要由背衬层、压敏胶层和防黏层组成。其中压敏胶不但起到黏附皮肤的作用, 而且也起到药物载体作用, 是 TDDS 中重要的组成部分^[1]。

热熔压敏胶(HMPA) 由于不含溶剂, 使用方便, 有利于环保和安全生产, 越来越受到人们的关注, 逐渐成为市场上最重要的压敏胶品种之一^[2]。苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS) 型热熔压敏胶以 SIS 为热塑弹性体, 添加增黏树脂和增塑剂形成, 具有内聚力强, 刺激性小, 载药量高等优点, 广泛用于贴片的基质^[3]。

SIS 为一种强疏水性的高分子聚合物, 由其制备的热熔压敏胶适用于亲脂性的药物, 而对于亲水性药物的适用性较差^[4-5], 一定程度上限制了其在 TDDS 中的应用。通过物理手段可以对 HMPA 的亲水性进行改善^[6-8], Hua 等^[9]通过将 SIS 与尤特奇 RLPO 熔融共混制备热熔压敏胶, 改善了热熔压敏胶的亲水性, 而且保持了较好的黏附性能。

在 TDDS 中, pH 是一个重要的因素, 不仅可以影响药物透过皮肤的过程^[10-11], 同时也会影响到压敏胶中药物的释放^[12]。由于皮肤表面呈现出弱酸性的环境(pH 为 5.0~6.0)^[13], 所以选择一种对于弱酸性 pH 较为敏感的压敏胶, 不仅有利于改善药物的释放性能, 而且可以提高与皮肤的相容性, 有利于药物的经皮渗透。

因此, 本实验选用 pH 敏感性的丙烯酸树脂尤特奇 EPO 与 SIS 共混形成两亲性热塑弹性体^[14], 通过添加 C₅ 树脂、矿物油和 PEG 制备成两亲性热熔压敏胶, 使用熊果苷等模型药物考察药物的释放行为, 不同 pH 条件对药物释放的影响; 同时考察了盐酸青藤碱和芍药苷的透皮行为。

1 材料与仪器

1.1 材料

SIS 热塑性弹性体(YH-1105, 相对分子质量 8×10^4 , 苯乙烯含量 15%, 中国石油化工股份有限公司巴陵分公司); C₅ 树脂(C-100R, 伊士曼化学公司, 美国); 抗氧剂 1010(北京极易化工有限公司); 矿物油(KN4010, 新疆克拉玛依市炼油厂); 尤特奇 EPO(罗姆公司, 德国); 聚乙二醇 6000(PEG6000, 国药集团化学试剂有限公司); 栀子苷(纯度 >

98%, 南京泽朗医药科技有限公司); 芍药苷(纯度 >98%, 南京青泽医药发展有限公司); 熊果苷(纯度 >98%, 西安兰贝植化有限公司); 盐酸青藤碱(纯度 >98%, 西安艾沃生物科技有限公司); 槲皮素(纯度 >98%, 南京泽朗医药科技有限公司); 齐墩果酸(纯度 >98%, 南京青泽医药发展有限公司); 实验中所使用其他试剂均为色谱纯。

1.2 动物

KM 小白鼠 雄性 4 只(大连医科大学实验动物中心)。

1.3 仪器

MS-II 小型共混挤出试验机(北京航空航天大学); CSPM5500 型扫描探针显微镜(广州本原纳米仪器公司); JSM-5600LV 型扫描电子显微镜(日本 JEOL 公司); GSH-01 反应釜(威海市行雨化工试验器械有限公司); TX2003-1 型热熔涂布机(大连理工同旭药物输送技术研究所); KX-5P Permcell 横式透皮扩散系统(大连科翔试剂仪器有限公司); BLD-S 型电子万能剥离机(济南兰光机电技术有限公司); CZY-6 型持黏测试仪(济南兰光机电技术有限公司); LC-2010A 型液相色谱仪(日本岛津公司); 超级恒温水浴(SYC15, 巩义英裕予华仪器厂); 核磁共振波谱仪(Bruker Avance II 400, 瑞士布鲁克光谱仪器公司)。

2 实验方法

2.1 SIS/EPO 共混物(SEB) 的制备

将小型共混挤出试验机预热至 180 °C, 加入 SIS 与 EPO 各 2 g, 以转速 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 搅拌 10 min, 制备得到 SIS-EPO = 1:1 (w/w) 的共混物(SEB); 调整 2 种聚合物的质量, 按照相同方法, 分别制备 SIS 与 EPO 质量比为 3:1、2:1、1:1、1:2 和 1:3 的共混物。

2.2 扫描电子显微镜(SEM) 分析

取“2.1”制备的 SEB 样品浸入液氮中 4 h 后取出样品, 用力掰断, 得到光滑截面, 喷金后使用 SEM 进行观察, 扫描电压 15 kV。

2.3 原子力显微镜(AFM) 分析

将“2.1”制备的 SEB 样品以及单独的 SIS、EPO 分别置于热熔涂布机的热台上, 150 °C 加热软化, 覆盖一层聚对苯二甲酸乙二酯(PET) 膜, 再压上一块不锈钢板, 用力按压, 将样品压制成为约 100 μm 的薄膜, 常温下放置 24 h 后, 使用扫描探针显微镜进行观察, 测试条件: 室温, 采用轻敲模式, 扫描频率 1 Hz, 扫描范围为 500/5 000 nm, 相对湿度 <40%。

2.4 热熔压敏胶及贴片制备

将反应釜预热至 180 °C,分别加入 3 g SIS、2 g 矿物油、和 0.1 g 抗氧化剂 1010,300 r·min⁻¹ 搅拌 10 min,然后加入 5 g C₅ 树脂,300 r·min⁻¹ 搅拌 20 min,制备得到 SIS 热熔压敏胶。

将反应釜预热至 180 °C,加入 9 g SEB(SIS-EPO = 1:2 w/w),300 r·min⁻¹ 搅拌 10 min;降温至 150 °C,再分别加入 2 g 矿物油、0.1 g 抗氧化剂 1010、5 g C₅ 树脂和 4.8 g PEG,300 r·min⁻¹ 搅拌 20 min,得到改性热熔压敏胶^[9]。

采用热熔涂布机,将制备的热熔压敏胶趁热涂布在厚度为 100 μm 的 PET 膜上,热台涂布温度为 120 °C,涂布厚度(100 ± 20) μm,待冷却后压覆背衬材料,得到空白压敏胶贴片。

称取一定量上述制备的热熔压敏胶,130 °C 熔融,分别加入 2% 的模型药物,300 r·min⁻¹ 搅拌 20 min,出料之后得到载药压敏胶。按照相同方法涂布,得到含有不同药物的载药压敏胶贴片,其中所使用的模型药物及其理化性质见表 1。

2.5 180°剥离强度测试

采用电子万能剥离机进行测试,测试标准 GB/2792-1998,将“2.4”项下制备的空白贴片裁剪成为 25 mm × 100 mm 的条状,贴附在洁净的不锈钢片上,使用 2 kg 的滚轮来回滚压 3 遍,将其静置 20 min 之后进行测试,以恒定的速度 300 mm·min⁻¹ 进行剥离,每组实验至少测试 3 个样品,取平均值,测试条件:温度(23 ± 2) °C,相对湿度为(65 ± 5)%。

2.6 持黏力测试

采用持黏测试仪进行测试,测试标准 GB/T4851-1998,将“2.4”中制备的空白贴片裁剪成为 25 mm × 70 mm 的条状,贴附在 2 块洁净的不锈钢片之间,将被测试压敏胶带黏贴在紧靠着的 2 块不锈钢板上,使用 2 kg 的滚轮来回滚压 3 遍,静置 20 min 之后进行测试,负载质量为 1 kg,同时记录时

表 1 含不同药物的载药压敏胶贴片模型药物的理化性质

Tab. 1 Physical and chemical properties of model drugs

Drug	log P	Molecular weight	Melting point /°C
Arbutin	-1.346	273	200
Geniposide	-0.968	388	164
Paeoniflorin	0.161	480	196
Sinomenine hydrochloride	1.245	329	141
Quercetin	2.075	302	314
Oleanolic acid	9.059	456	309

间,读取贴片从试验板上脱落的时间。每组实验至少测试 3 个样品,取平均值,测试条件:温度(23 ± 2) °C,相对湿度为(65 ± 5)%。

2.7 药物释放性能测试

采用 KX-5P Permccl 型横式扩散系统进行药物释放实验,取“2.4”制备的载药压敏胶贴片,揭除贴片保护膜,含药层面向接收池贴附在扩散池上,释放面积 0.627 cm²,接收池容积 5 mL;循环水浴保证接收池温度(37 ± 0.5) °C,搅拌速度 700 r·min⁻¹,向接收池内加入 5 mL 相应的接收液;开始计时,分别于 1、3、6、9、12、24 h 取接收池内样品 0.2 mL,同时补充同温等量的空白接收介质,每次测试至少采用 3 组平行实验。亲水药物(熊果苷、栀子苷、芍药苷、盐酸青藤碱和槲皮素)接收液分别采用 pH 为 5.0、6.0 和 7.0 的 PBS 缓冲液,亲脂药物(齐墩果酸)接收液为乙醇-水(40:60)溶液。

采用高效液相色谱测得药物的浓度,由公式 1 和 2,计算不同时间段药物的累积释放率 Q。

$$M_t = \frac{(c \times V + \sum c_{n-1} \times 0.2)}{A} \quad \text{公式 1}$$

$$Q\% = \frac{M_t}{M_\infty} \times 100\% \quad \text{公式 2}$$

其中, M_t 为单位面积累积释放量; M_∞ 为单位面积贴剂中的载药量; V 为接收介质体积; A 为释放面积; c_n 为第 n 次取样的浓度。

2.8 药物透皮性能测试

采用 KX-5P Permccl 型横式扩散系统进行药物释透过实验,取“2.4”项下制备好的分别含有盐酸青藤碱和芍药苷压敏胶贴片,揭去表面防黏层,将其贴在鼠皮的角质层一侧,然后将其真皮一面向接收池,透皮面积 0.627 cm²,接收池容积 5 mL;循环水浴保证接收池温度(37 ± 0.5) °C,搅拌速度 700 r·min⁻¹,向接收池内加入 5 mL PBS 接收液(pH 5.5),同时在扩散池外层通循环水,控制温度为(37 ± 0.5) °C;从贴片贴于鼠皮时开始计时,在实验后 1、3、6、9、12 和 24 h 时从扩散池中取样品 0.2 mL,同时向扩散池中补充同温等量的接收液,每次测试至少 3 组,取平均值。

使用高效液相色谱测样品中药物的浓度,由“2.7”公式 1 和 2,计算不同时间段药物的累积透皮率 Q。

2.9 高效液相色谱分析

采用 LC-2010A 型液相色谱仪测定样品中的药物浓度。色谱条件为:色谱柱 Agilent C₁₈ 柱(4.6

mm × 150 mm 5 μm), 流速 1 mL · min⁻¹, 柱温 30 °C, 进样量 20 μL。

栀子苷: 流动相为乙腈-水(12:88), 检测波长 240 nm, 标准曲线: $y = 32\ 348x + 4\ 368$, $r^2 = 0.999\ 7$, 线性范围: 0.5 ~ 40 μg · mL⁻¹; 熊果苷: 流动相为甲醇-水(6:94), 检测波长 282 nm, 标准曲线: $y = 14\ 213\rho - 1\ 658$, $r^2 = 0.999\ 8$, 线性范围: 0.5 ~ 40 μg · mL⁻¹; 芍药苷: 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水(18:82), 检测波长 230 nm, 标准曲线: $y = 28\ 357x - 1\ 382$, $r^2 = 0.999\ 1$, 线性范围: 0.55 ~ 55 μg · mL⁻¹; 盐酸青藤碱: 流动相为乙腈-0.01 mol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(12:88), 检测波长 265 nm, 标准曲线: $y = 11\ 483\rho - 2\ 033$, $r^2 = 0.999\ 6$, 线性范围: 0.5 ~ 40 μg · mL⁻¹; 槲皮素: 流动相为甲醇-0.1% 磷酸水(60:40), 检测波长 360 nm, 标准曲线: $y = 16\ 684\rho - 10\ 211$, $r^2 = 0.999\ 3$, 线性范围: 0.5 ~ 50 μg · mL⁻¹; 齐墩果酸: 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液(85:15), 检测波长 210 nm, 标准曲线: $y = 7\ 984\rho - 561$, $r^2 = 0.999\ 3$, 线性范围: 0.5 ~ 30 μg · mL⁻¹。

2.10 ¹H 核磁共振波谱仪分析

将改性热熔压敏胶分别浸泡在 pH 为 7.0、6.0 和 5.0 的 PBS 溶液中 24 h, 取出后 80 °C 烘干至恒重, 分别溶解在氘代氯仿中, 使用核磁共振波谱仪进行分析, 根据与四乙基硅烷(内标)的相对位移记录化学位移值。

3 结果

3.1 SEB 的微观结构

使用 SEM 对共混物的表面微观结构进行了观察(图 1)。图 1A 中 SIS 的含量较大, EPO 散布在 SIS 当中; 随着 EPO 含量的增加, EPO 的相畴变大(图 1B); 当 SIS-EPO = 1:1 ~ 1:2 (w/w) 时, EPO 逐渐形成连续相, 两相相界面变得模糊, 呈现一种双连续结构(图 1C、1D); 进一步增加 EPO, 发生相翻转, EPO 成为连续相, SIS 呈球状散布在 EPO 中(图 1E), 由 SEM 图片可以发现, 当 SIS 与 EPO 的质量比为 1:1 ~ 1:2 (w/w) 时, 共混物可以形成“双连续”结构。

取 SIS-EPO = 1:2 (w/w) 的共混物, 使用原子力显微镜, 选择 SIS 与 EPO 两相界面处进行进一步放大观察, 并与单独的 SIS 与 EPO 的相应结构进行比较(图 2), 可以观察到, 当 SIS 与 EPO 按照 1:2 (w/w) 进行共混时, 可以形成明显的双连续结构, 因此选择这一比例的共混物骨架进行进一步的研究。

• 380 •

Chin Pharm J 2014 March, Vol. 49 No. 5

3.2 热熔压敏胶的黏附性能

通过测试 180° 剥离强度和持黏力分析了 SIS 热熔压敏胶和改性热熔压敏胶的黏附性能, 结果见表 2, 可以发现, 与 SIS 热熔压敏胶相比, 改性热熔压敏胶的 180° 剥离强度稍有提高, 同时也具有较好的持黏力。

3.3 热熔压敏胶中药物的释放行为

选择了熊果苷、栀子苷、芍药苷、盐酸青藤碱、槲皮素和齐墩果酸作为模型药物, 制备了相应的热熔压敏胶贴片, 并考察了它们在不同 pH 下的释放行为, 结果见图 3 A。

通过实验结果发现, 在 SIS 型热熔压敏胶当中, 5 种亲水性药物(熊果苷、栀子苷、芍药苷、盐酸青藤碱和槲皮素) 难以释放, 基本都检测不到; 在加入了 EPO 和 PEG 进行改性之后, 上述药物都能够较好的释放出来, 说明热熔压敏胶的极性得到了较大改善;

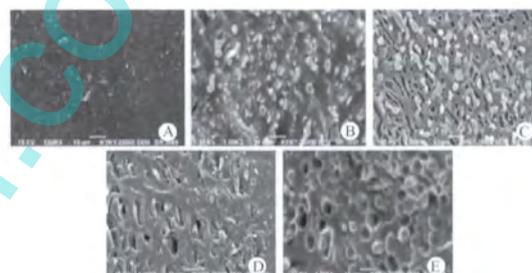


图 1 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯/丙烯酸树脂尤特奇 EPO 共混物(SEB)的 SEM 图片

A - SIS-EPO = 3:1; B - SIS-EPO = 2:1; C - SIS-EPO = 1:1; D - SIS-EPO = 1:2; E - SIS-EPO = 1:3

Fig. 1 SEM Images of SEBs

A - SIS-EPO = 3:1; B - SIS-EPO = 2:1; C - SIS-EPO = 1:1; D - SIS-EPO = 1:2; E - SIS-EPO = 1:3

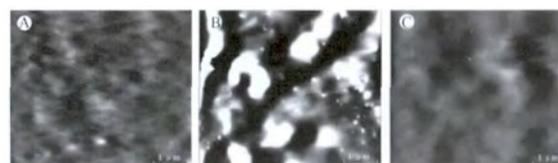


图 2 单独 SIS、EPO 以及 SEB 的 AFM 图片

A - SIS; B - SEB; C - EPO

Fig. 2 AFM Images of SIS, EPO and SEB

A - SIS; B - SEB; C - EPO

表 2 热熔压敏胶的黏附性能, n = 3 $\bar{x} \pm s$

Tab. 2 Adhesive performance of HMPSAs, n = 3 $\bar{x} \pm s$

Drugs	180° Peel strength /KN · m ⁻¹	Holding power/h
SIS-based HMPSA	0.12 ± 0.01	>48
Modified HMPSA	0.15 ± 0.03	>48

中国药学杂志 2014 年 3 月第 49 卷第 5 期

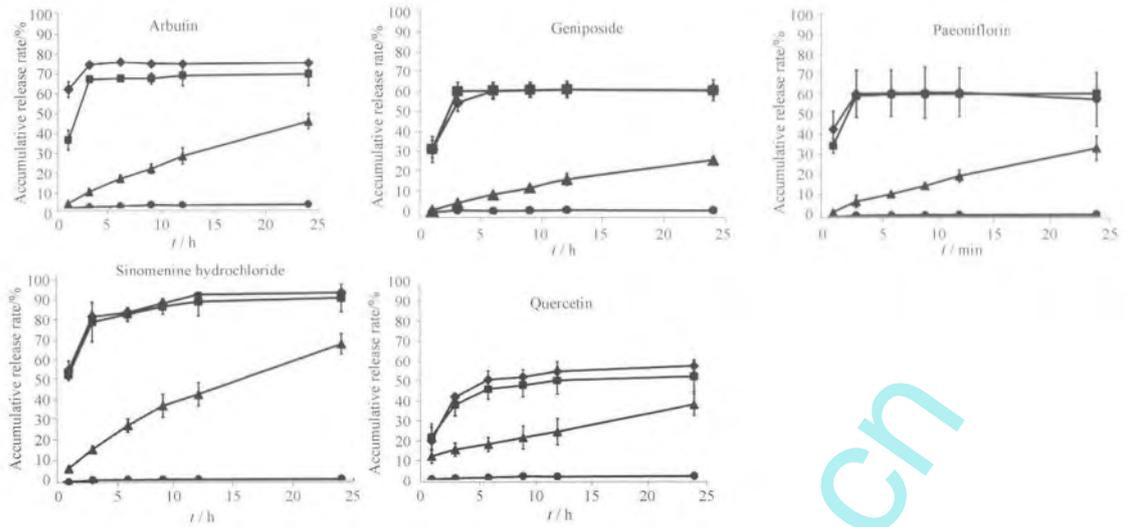


图3 改性热熔压敏胶在不同 pH 条件下药物的释放. $n = 3 \bar{x} \pm s$
 -◆- -pH 5.0; -■- -pH 6.0; -▲- -pH 7.0 $n = 3$; -●- -pH 5.0 条件下 SIS 热熔压敏胶中药物释放
Fig. 3 Drug release curves of modified HMPSAs in various pH conditions. $n = 3 \bar{x} \pm s$
 -◆- -pH 5.0; -■- -pH 6.0; -▲- -pH 7.0 $n = 3$; -●- -drug release curves in SIS HMPSA at pH 5.0

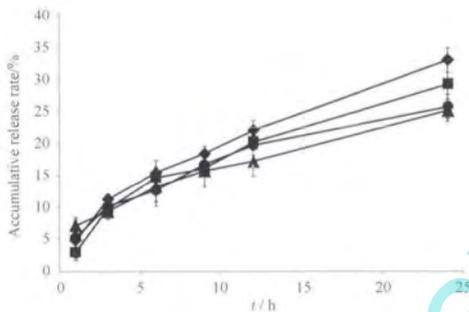


图4 改性热熔压敏胶在不同 pH 条件下齐墩果酸的释放.
 $n = 3 \bar{x} \pm s$
 -◆- -pH 5.0; -■- -pH 6.0; -▲- -pH 7.0 $n = 3$; -●- -pH 5.0 条件下 SIS 热熔压敏胶中齐墩果酸释放
Fig. 4 Release curves of oleanolic acid in HMPSAs in various pH conditions. $n = 3 \bar{x} \pm s$
 -◆- -pH 5.0; -■- -pH 6.0; -▲- -pH 7.0, $n = 3$; -●- -release curve of oleanolic acid in SIS HMPSA at pH = 5.0

同时,由图3可以看出,pH对于药物的释放产生较大影响,当接收液 pH 呈现中性时,药物释放缓慢,当 pH 降低至弱酸性,药物迅速释放出来。

实验选用齐墩果酸作为亲脂性模型药物,制备相应的热熔压敏胶贴片,分析了药物的释放行为,结果见图4。由图4可见,齐墩果酸能持续的从 SIS 热熔压敏胶当中释放出来,当进行改性之后,药物在不同 pH 下的释放行为基本没有发生变化,说明改性的热熔压敏胶并没有影响亲脂性药物齐墩果酸释放,可以实现亲水\亲脂药物的共同释放。

3.4 热熔压敏胶中药物的透皮行为

选择盐酸青藤碱和芍药苷作为模型药物,制备了相应的热熔压敏胶贴片,并考察了它在皮肤表面弱酸性条件(pH 5.5)药物经皮渗透情况,结果见图5。

通过实验结果发现,在 SIS 型热熔压敏胶当中,亲水性药物盐酸青藤碱、芍药苷均难以透过皮肤,而文献[14-15]证明上述2种有效成分具有良好的经皮渗透性,因此说明是由于 SIS 中的2种成分无法有效释放而影响了它们的经皮渗透,加入了 EPO 和 PEG 改性之后 SEB 中的药物都能够有效地透过小鼠皮肤,说明 SEB 改性热熔压敏胶对亲水性药物具有良好的释放性能,更有利于它们的经皮渗透。

3.5 $^1\text{H-NMR}$ 结果分析

上述实验结果显示 pH 对于改性热熔压敏胶中药物的释放有较大的影响,为了对其机制进行研究,笔者采用了 ^1H 核磁共振波谱仪($^1\text{H-NMR}$)分析,结果见图6。由图6可知,未经处理的改性热熔压敏胶中,化学位移为 2.04 的单峰归属为 EPO 叔胺基团上的 6 个甲基氢原子;使用 pH 7.0 的 PBS 处理之后,这个单峰化学位移基本没有变化,使用 pH 6.0 和 5.0 的 PBS 溶液处理之后,氢原子的化学位移变为 2.16,说明 EPO 当中的叔胺基团发生质子化。

4 分析与讨论

SIS 型热熔压敏胶属于强疏水性基质,适于亲

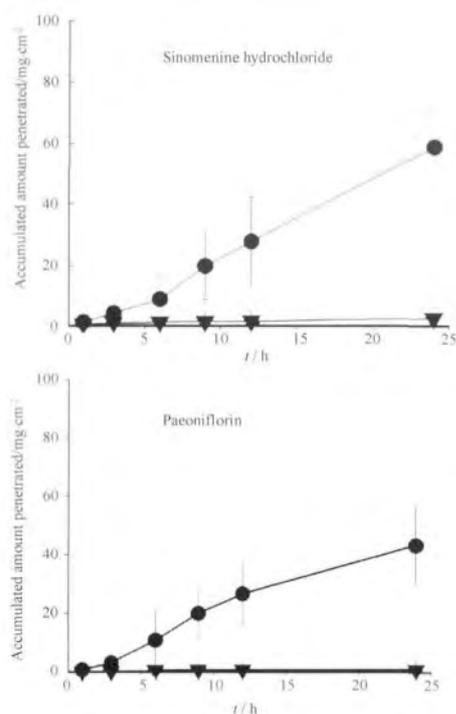


图5 SIS与SEB热熔压敏胶贴片中药物透皮行为 $n=3 \bar{x} \pm s$

●—SEB; ---SIS

Fig. 5 Accumulated amount of drug penetrated across mouse skin from SIS and SEB patches. $n=3 \bar{x} \pm s$

●—SEB; ---SIS

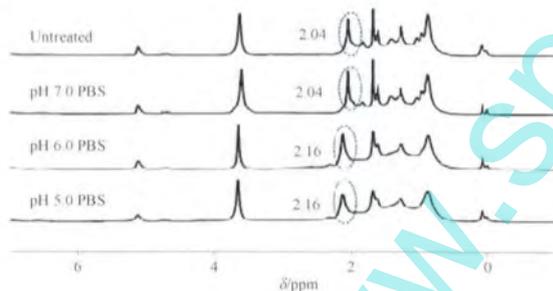


图6 改性热熔压敏胶的¹H-NMR谱图

Fig. 6 ¹H-NMR Spectra of HMPSAs

脂性药物释放,而对亲水性药物的适应性较差,不仅影响药物的疗效,还会产生明显的皮肤刺激性和过敏反应,影响了其临床应用。华丽丽等^[9]报道 SIS-树脂型热熔压敏胶中各组分作用以及各自对释放行为的影响,由于热塑性弹性体 SIS 本身并不具有黏性,必须加入增黏树脂和一定量的增塑剂,以改善压敏胶的黏弹性。C₅石油树脂,一种脂肪族的增黏树脂,溶解度参数较低,能降低热熔压敏胶的弹性模量和内聚强度,一定程度上有利于药物的释放。矿物油是一种脂溶性小分子,因为相对分子质量小,流动性好,作用于弹性体时主要表现出增加熔融状态流

动性,降低熔融温度(与增黏树脂类似),而作用于增黏树脂时表现为增加常温下的流动性,提高了浸润性并增加了初黏力,不利于极性药物的释放。SIS 中含有不饱和键,受到光热的影响容易发生热氧化,因此,防老剂成为 SIS 型热熔压敏胶当中的必要成分,常用的有抗氧化剂 1010 等,对药物释放无影响。本研究通过将 SIS 与 pH 敏感型丙烯酸树脂 EPO 共混制备 SEB 两亲性热塑弹性体材料^[16],发现当两者以 1:2 的质量比进行共混时,可以形成一种相互缠绕的“双连续”结构(图 1D);由于丙烯酸树脂尤特奇 EPO 是一种亲水性树脂,且与 PEG 具有良好的相容性^[17],因此由 SEB、PEG 和其他添加剂进行二次共混改性的热熔压敏胶,保持了良好的热稳定性,而且可由 EPO 和 PEG 形成亲水性通道,降低 SIS 疏水性,有利于极性成分的释放,同时压敏胶透气性得到改善,可降低皮肤刺激性等副作用;同时,研究发现,亲脂性成分齐墩果酸的释放并没有因为极性通道的形成而产生明显影响,分析可能是由于亲脂性通道的连续性结构没有受到破坏。另外,改性制备得到的热熔压敏胶由于加入了 PEG,起到一定的增塑作用,使其 180°剥离强度提高,黏附性增加,同时增强亲水性药物的释放^[17]。

pH 对于药物的释放产生较大影响,当接收液 pH 呈中性时,药物缓慢释放,当 pH 降低至弱酸性,药物迅速释放出来;通过¹H 核磁共振波谱仪分析发现,改性热熔压敏胶体系中的叔胺基团在弱酸条件下发生质子化,氮原子变成了 NH⁺,吸电子的能力增强,增加了去屏蔽作用,使相连的甲基氢离子的化学位移从 2.04 上升到 2.16,推测这是改性热熔压敏胶产生 pH 敏感性的原因:pH 呈中性时,接收液缓慢进入胶层内部,将 PEG 以及少量 EPO 极性支链溶解,药物随后释放出来;当 pH 降低至弱酸性,EPO 的含氨基极性支链迅速质子化,亲水性大大提高,接收液迅速进入胶层,溶出药物。

综上所述,通过与 EPO、PEG 等共混进行改性的 SIS 热熔压敏胶,极性得到较大改善,这种具有双连续结构的改性热熔压敏胶更适用于多种成分协同作用的中药经皮给药系统,其两亲性的释药体系可以实现亲水/亲脂药物的共同释放。同时,具有 pH 敏感性的两亲性热熔压敏胶,可以在皮肤表面弱酸性条件下快速释放亲水性药物,有利于它们的经皮渗透,因此这种 pH 敏感型热熔压敏胶适合于在经皮给药系统(TDDS)中应用。

REFERENCES

- [1] WOKOVICH A M , PRODDUTURI S , DOUB W H , *et al.* Transdermal drug delivery system(TDDS) adhesion as a critical safety , efficacy and quality attribute [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2006 , 64(1) : 1-8.
- [2] PARK Y J , JOO H S , KIM H J , *et al.* Adhesion and rheological properties of EVA-based hot-melt adhesives [J]. *Int J Adhes Adhes* , 2006 , 26(8) : 571-576.
- [3] KIM D J , KIM H J , YOON G H. Effects of blending and coating methods on the performance of SIS(styrene-isoprene-styrene) -based pressure-sensitive adhesives [J]. *J Adhes Sci Technol* , 2004 , 18(15-16) : 1783-1797.
- [4] YU Z W , YING X Y , LIANG W Q. Release characterization of drugs in hot-melt pressure sensitive adhesive [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志) , 2009 , 44(24) : 1878-1882.
- [5] CHANG M M , SUN Y M , WANG Q , *et al.* An investigation on the *in vitro* release behavior of TCM components in different pressure sensitive adhesives [J]. *Chin Trad Pat Med*(中成药) , 2010 , 32(1) : 43-47.
- [6] WANG Q , WANG Y , ZHAO Z , *et al.* Synthesis of SIS-based hot-melt pressure sensitive adhesives for transdermal delivery of hydrophilic drugs [J]. *Int J Adhes Adhes* , 2011.
- [7] LI H , ZENG X , WU W. Epoxidation of styrene-isoprene-styrene block copolymer and its use for hot-melt pressure sensitive adhesives [J]. *Polymer-Plastics Technol Eng* , 2008 , 47(10) : 978-983.
- [8] ZHANG X , SUN Y , WANG Q , *et al.* Effects of dioctyl phthalate on softening point and *in vitro* release of SIS-based hot melt pressure sensitive adhesives [J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志) , 2011 , 42(001) : 37-41.
- [9] HUA L , LI Y , WANG Q , *et al.* Fabrication of amphiphilic hot-melt pressure sensitive adhesives for transdermal drug delivery [J]. *J Adhes Sci Technol* , 2012 , 26(8-9) : 1109-1122.
- [10] SRIDEVI S , DIWAN P V. Optimized transdermal delivery of ketoprofen using pH and hydroxypropyl- β -cyclodextrin as co-enhancers [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2002 , 54(2) : 151-154.
- [11] VAVROVA K , LORENCOVA K , KLIMENTOVA J , *et al.* Transdermal and dermal delivery of adefovir: Effects of pH and permeation enhancers [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2008 , 69(2) : 597-604.
- [12] SUTINEN R , PARONEN P , URTTI A. Water-activated , pH-controlled patch in transdermal administration of timolol. I. Pre-clinical tests [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2000 , 11(1) : 19-24.
- [13] WAGNER H , KOSTKA K H , LEHR C M , *et al.* pH Profiles in human skin: Influence of two *in vitro* test systems for drug delivery testing [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2003 , 55(1) : 57-65.
- [14] JIANG S F , HU J Y , HE L H. Sinomenine hydrochloride ethosome preparation and its transdermal penetration [J]. *Chin Trad Herb Drugs*(中草药) , 2012 , 43(9) : 1738-1741.
- [15] HAO J J , WANG Q. Penetration of active ingredients of Shaoyao-Gancao-Tang [D]. DALIAN: Dalian University of Technology , 2010.
- [16] LEOPOLD C S , EIKELER D. Eudragit E as coating material for the pH-controlled drug release in the topical treatment of inflammatory bowel disease(IBD) [J]. *J Drug Targeting* , 1998 , 6(2) : 85-94.
- [17] IDE J , NGELE A , EWALD S. *Eudragit Application Guidelines* [M]. Parsippany , NJ: Degussa Corporation , 2007.

(收稿日期: 2013-06-13)

《中国药学杂志》入选“2013 中国国际影响力优秀学术期刊”

2013 年,《中国药学杂志》继入选“世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM) 数据库”之后,又获殊荣,入选“2013 中国国际影响力优秀学术期刊”。

2013 年 12 月 30 日,《中国新闻出版报》用两个整版篇幅刊登了 2013 中国最具国际影响力学术期刊和中国国际影响力优秀学术期刊发布报告以及入选期刊名单。

此次评选首创基于“他引总被引频次/他引影响因子双指标归一化向量平权统计模型”的“期刊国际影响力指标”,显著改善了期刊影响力指数排序的合理性,有效地抑制了影响因子单一指标排序引发的“引文操纵”。

最终评选出“2013 中国最具国际影响力学术期刊”和“2013 中国国际影响力优秀学术期刊”科技类期刊各 175 种、人文社科类期刊各 56 种。它们是“期刊国际影响力指数”排序 TOP 5% 的学术期刊。此项遴选旨在全面、客观揭示我国学术期刊的国际影响力,向国内外作者、读者推介我国自主知识产权的学术期刊国际品牌,促进我国各学科领域学术期刊与中国科学文化更好更快走向世界。

doi: 10. 11669/cpj. 2014. 05. 008

[本刊讯]